

[fee stamp]

Patent Application
March 4, 1974

(19) Japanese Patent Office
Official Gazette for Unexamined Patent Applications

To: Hideo Saitoh, Commissioner, Japanese Patent Office

(11) Japanese Unexamined Patent Application
(Kokai) No. S50-116470

1. Title of Invention:
A Method for Manufacturing an Indazole Derivative

(43) Disclosure Date: 9-11-75
(21) Patent No.: S49-24148
(22) Filing Date: 3-4-74

2. Inventor
Name: Yasuo Fujimura (and 5 others)
Address: 2-2-2 Otaniso, Matsubara, Setagaya-ku, Tokyo

Request for Examination: Not yet submitted (Total of 5 pages)

3. Applicant:
Name (designation): (331) Chugai Pharmaceutical Co.
Representative: Kimio Ueno
Address: 5-5-1 Ukima, Kita-ku, Tokyo

JPO File Nos. 7306 44.
6855 44
7169 44
7138 44

4. Agent
Name: Masao Kobayashi, Patent Attorney (6404) [seal]
Soyo Bldg. No. 24, Shibinishikubo Sakuragawa-cho,
Minato-ku, Tokyo 105 Tel.: (591) 0914

(52) Japan Classification
16 E36
16 E432.1
16E451.1
16 E462

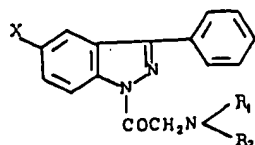
(51) Int. Cl.²
C07D231/56
C07D401/06
C07D413/06
C07D403/06//
A61K 31/41
A61K 31/44
A61K 31/495
A61K 31/535
C07D401/06
C07D231/56
C07D295/14
(C07D413/06
C07D231/56
C07D295/14)
(C07D403/06
C07D231/56
C07D295/14)

5. List of Attached Documents
(1) Specification 1 copy
(2) Drawings 1 copy
(3) Duplicate of application 1 copy
(4) Power of attorney 1 copy

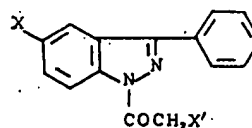
Specification

Title of the Invention
A Method for Manufacturing an Indazole Derivative

Claims
Method for manufacturing an indazole derivative having
the following general formula:



(wherein X is a hydrogen atom, a halogen atom, or a lower alkyl group and R₁ and R₂ are hydrogen atoms, lower alkyl groups, alkyl groups, or optionally substituted aryl groups), characterized in that a compound having the following general formula:



(wherein X is as defined above and X' is a halogen atom) is reacted with an amine having the following formula:

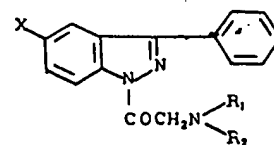


(wherein R₁ and R₂ are as defined above and R₁ and R₂ may be linked to form an optionally substituted heterocycle).

Detailed Description of the Invention

The present invention concerns a method for manufacturing a novel indazole derivative having the following general formula:

General Formula I

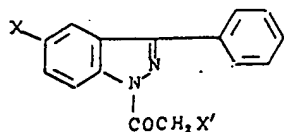


(wherein X is a hydrogen atom, a halogen atom, or a lower alkyl group, R₁ and R₂ are hydrogen atoms, lower alkyl

groups, allyl groups or optionally substituted aryl groups, and R_1 and R_2 may be linked to form an optionally substituted heterocycle).

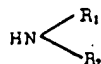
According to the present invention, Compound I is manufactured by reacting a compound having General Formula II below:

Formula II



(wherein X is as defined above and X' is a halogen atom) with a compound having General Formula III below

Formula III



(wherein R_1 and R_2 are as defined above).

In the compounds of General Formula I and III, R_1 and R_2 may be the same or different, or R_1 and R_2 may be linked to form a heterocycle. Examples of heterocyclic residues include a morpholino group, a piperidino group, and a piperazino group, and this heterocyclic residue may be substituted with a hydroxyl group, a lower alkyl group, a halogenoalkyl group, a phenyl group, a substituted phenyl group, a benzyl group, a substituted benzyl group, etc.

In practical application of the present invention, the reaction between the compound of Formula II and the compound of Formula III may be carried out in a suitable organic solvent such as chloroform or benzene. The reaction is ordinarily carried out at room temperature or above for a period of 30 minutes to 12 hours, and preferably at a temperature of 25-60°C.

The amount of the compound of Formula III to be used should preferably be a molar excess with respect to the compound of Formula II so that the former compound itself can act as a dehalogenating agent. Moreover, other dehalogenating agents may also be used, such as an equimolar or molar excess amount of sodium hydroxide.

In isolating and purifying the target Compound (I) from the reaction mixture, one may use methods such as column chromatography or recrystallization. The target Compound (I) may also be made into an inorganic acid salt such as a hydrochloride or sulfate or an organic acid salt such as an oxalate by a common method.

The compound of Formula I obtained according to the invention is a novel compound having outstanding CNS inhibiting actions such as an antidepressant action, an antiinflammatory action, and a circulatory system action, and is therefore useful as a drug.

Working Example 1

2 g of 1-bromoacetyl-3-phenyl-5-chloroindazole is dissolved in 30 mL of chloroform, 1.096 g of formalin is

added dropwise under ice cooling, and the mixture is allowed to stand for one hour at room temperature. The precipitated crystals are then filtered off, and the filtrate is washed with water, dried with sodium sulfate, and concentrated to obtain 1.5 g of 1-morpholinoacetyl-3-phenyl-5-chloroindazole. After being recrystallized from acetone, this substance shows a melting point of 180-182°C.

Molecular analysis values: As $C_{19}H_{18}N_3O_2Cl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	64.14	5.10	11.81
Measured value (%)	64.19	5.04	11.86

Working Example 2

3.15 g of 1-bromoacetyl-3-phenylindazole and 1.91 g of morpholine are treated in the same manner as in Working Example 1 to obtain 3.0 g 1-morpholinoacetyl-3-phenylindazole having a melting point of 160-161°C.

Elemental analysis values: As $C_{20}H_{19}N_3O_2$:

	C	H	N
Calculated value (%)	71.01	5.96	13.08
Measured value (%)	70.86	5.88	13.09

Working Example 3

3.15 g of 1-bromoacetyl-3-phenylindazole and 1.61 g of diethylamine are treated in the same manner as in Working Example 1 to obtain 1-diethylaminoacetyl-3-phenylindazole in the form of an oily substance. When this substance is treated with ether/hydrochloric acid, one obtains 3.2 g of 1-diethylaminoacetyl-3-phenylindazole hydrochloride having a melting point of 204-206°C.

Elemental analysis values: As $C_{19}H_{22}N_3OCl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	66.37	6.45	12.22
Measured value (%)	66.55	6.28	12.15

Working Example 4

When 3.49 g of 1-bromoacetyl-3-phenyl-5-chloroindazole and 1.61 g of diethylamine are treated in the same manner as in Working Example 1, one obtains 1.9 g of 1-diethylaminoacetyl-3-phenyl-5-chloroindazole having a melting point of 99-101°C.

Elemental analysis values: As $C_{19}H_{20}N_3OCl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	66.76	5.90	12.29
Measured value (%)	67.03	5.92	12.24

Working Example 5

When 3.49 g of 1-bromoacetyl-3-phenyl-5-chloroindazole and 1.87 g of piperidine are treated in the same manner as in Working Example 1, one obtains 2.5 g of 1-piperidinoacetyl-3-phenyl-5-chloroindazole having a melting point of 162-164°C.

Elemental analysis values: As $C_{20}H_{20}N_3OCl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	67.89	5.70	11.87
Measured value (%)	67.53	5.62	11.69

Working Example 6

When 3.29 g of 1-bromoacetyl-3-phenyl-5-methylindazole and 1.87 g of piperidine are treated in the same manner as in Working Example 1, one obtains 2.8 g of 1-piperidinoacetyl-3-phenyl-5-methylindazole having a melting point of 122-124°C.

Elemental analysis values: As $C_{21}H_{23}N_3O$:

	C	H	N
Calculated value (%)	75.65	6.95	12.60
Measured value (%)	75.27	6.91	12.49

Working Example 7

When 3.49 g of 1-bromoacetyl-3-phenyl-5-chloroindazole and 2.05 g of aniline are treated in the same manner as in Working Example 1, one obtains 3.0 g of 1-anilinoacetyl-3-phenyl-5-chloroindazole having a melting point of 144-145°C.

Elemental analysis values: As $C_{21}H_{16}N_3OCl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	69.71	44.6	11.61
Measured value (%)	69.41	4.33	11.52

Working Example 8

When 3.29 g of 1-bromoacetyl-3-phenyl-5-methylindazole and 2.05 g of aniline are treated in the same manner as in Working Example 1, one obtains 1.8 g of 1-anilinoacetyl-3-phenyl-5-methylindazole having a melting point of 134-135°C.

Elemental analysis values: As $C_{22}H_{19}N_3O$:

	C	H	N
Calculated value (%)	77.40	5.61	12.31
Measured value (%)	77.55	5.59	12.35

Working Example 9

When 3.15 g of 1-bromoacetyl-3-phenylindazole and 2.88 g of diallyl amine are treated in the same manner as in Working Example 1, one obtains 1-diallylaminoacetyl-3-phenylindazole in the form of an oily substance. When this substance is treated with ether/hydrochloric acid, one obtains 1.5 g of 1-diallylaminoacetyl-3-phenylindazole hydrochloride having a melting point of 178°C.

Elemental analysis values: As $C_{21}H_{22}N_3OCl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	68.56	6.03	11.42
Measured value (%)	68.27	6.02	11.36

Working Example 10

When 6.30 g of 1-bromoacetyl-3-phenylindazole and 6.65 g of anthranilic acid methyl ester are treated in the same

manner as in Working Example 1, one obtains 1.3 g of 1-(2'-methoxycarbonylanilino)-acetyl-3-phenylindazole having a melting point of 190-192°C.

Elemental analysis values: As $C_{23}H_{29}N_3O_3$:

	C	H	N
Calculated value (%)	71.68	4.97	10.90
Measured value (%)	71.70	4.84	10.71

Working Example 11

3.49 g of 1-bromoacetyl-3-phenyl-5-chloroindazole is dissolved in 50 mL of chloroform, 2 g of sodium carbonate dissolved in 20 mL of water is added, 1.95 g of N-phenylpiperazine is added dropwise under ice cooling, and the mixture is stirred for 30 minutes at room temperature. The organic layer is separated, washed with water, and dried with sodium sulfate to obtain a residue, which is then subjected to column chromatography to obtain 3.3 g of 1-(N-phenylpiperazino)-acetyl-3-phenyl-5-chloroindazole. After recrystallization from acetone, this substance has a melting point of 176-178°C.

Elemental analysis values: As $C_{25}H_{23}N_4OCl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	69.68	5.38	13.00
Measured value (%)	69.94	5.37	12.97

Working Example 12

When 3.15 g of 1-bromoacetyl-3-phenylindazole and 2.52 g of N-(4-chlorobenzyl)-piperidine are treated in the same manner as in Working Example 11, one obtains 1-[N-(4'-chlorobenzyl)-piperidino]-acetyl-3-phenylindazole in the form of an oily substance. When this substance is treated with ether/hydrochloric acid, one obtains 1.5 g of 1-[N-(4'-chlorobenzyl)-piperidino]-acetyl-3-phenylindazole hydrochloride having a melting point of 234°C (decomposition).

Elemental analysis values: As $C_{20}H_{27}N_4OCl_3 \cdot 2H_2O$:

	C	H	N
Calculated value (%)	56.38	5.64	10.11
Measured value (%)	56.61	5.24	10.05

Working Example 13

When 3.15 g of 1-bromoacetyl-3-phenylindazole and 1.54 g of N-propylpiperazine are treated in the same manner as in Working Example 11, one obtains 1.8 g of 1-(N-propylpiperazino)-acetyl-3-phenylindazole having a melting point of 101-103°C.

Elemental analysis values: As $C_{22}H_{26}N_4O$:

	C	H	N
Calculated value (%)	72.90	7.23	15.46
Measured value (%)	72.87	7.23	15.54

Working Example 14

When 3.49 g of 1-bromoacetyl-3-phenyl-5-chloroindazole and 2.76 g of N-(3-trifluoromethylphenyl)-

piperazine are treated in the same manner as in Working Example 11, one obtains 3.0 g of 1-[N-(3'-trifluoromethylphenyl)-piperazino]-acetyl-3-phenyl-5-chloroindazole having a melting point of 174-175°C.

Elemental analysis values: As $C_{26}H_{22}N_4OClF_3$:

	C	H	N
Calculated value (%)	62.59	4.45	11.23
Measured value (%)	62.50	4.36	11.20

Working Example 15

When 1.37 g of 1-bromoacetyl-3-phenyl-5-chloroindazole and 1.0 g of 4-(4'-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidine are treated in the same manner as in Working Example 11, one obtains 0.9 g of 1-[4'(4'-chlorophenyl)-4'-hydroxypiperidino]-acetyl-3-phenyl-5-chloroindazole having a melting point of 222-224°C.

Elemental analysis values: As $C_{26}H_{23}N_3O_2Cl_2$:

	C	H	N
Calculated value (%)	65.01	4.82	8.75
Measured value (%)	65.39	4.79	8.68

Working Example 16

When 5.24 g of 1-bromoacetyl-3-phenyl-5-chloroindazole and 3.98 g of N-(4-nitrobenzyl)-piperazine are treated in the same manner as in Working Example 11, one obtains 5.9 g of 1-[N-(4'-nitrobenzyl)-piperazino]-acetyl-3-phenyl-5-chloroindazole having a melting point of 154-156°C.

Elemental analysis values: As $C_{26}H_{24}N_3O_3Cl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	63.74	4.94	14.29
Measured value (%)	65.38	4.79	13.99

Working Example 17

3.49 g of 1-bromoacetyl-3-phenyl-5-chloroindazole is dissolved in 50 mL of chloroform, 2.81 g of m-chloroaniline is added, and the mixture is refluxed for 10 hours. The precipitated crystals are filtered off, the filtrate is washed with water and dried with sodium sulfate, and the residue is then subjected to column chromatography to obtain 0.8 g of 1-(3'-chloroanilino)-acetyl-3-phenyl-5-chloroindazole having a melting point of 168-170°C.

Elemental analysis values: As $C_{21}H_{15}N_3OCl_2$:

	C	H	N
Calculated value (%)	63.65	3.82	10.60
Measured value (%)	63.64	3.69	10.57

Working Example 18

When 3.49 g of 1-bromoacetyl-3-phenyl-5-chloroindazole and 2.71 g of 3-methoxyaniline are treated in the same manner as in Working Example 17, one obtains 2.8 g of 1-(3'-methoxyanilino)-acetyl-3-phenyl-5-chloroindazole having a melting point of 151-152°C.

Elemental analysis values: As $C_{22}H_{18}N_3O_2Cl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	67.43	4.63	10.72
Measured value (%)	67.12	4.45	10.52

Applicant: Chugai Pharmaceutical Co.
Agent: Masao Kobayashi, Patent Attorney

6. Additional inventors

Name: Hiroyuki Nagano
Address: 1-20-406, Nishiageodai 1-danchi, 845-1 Oaza Koshikiya, Ageo-shi, Saitama Prefecture

Name: Minoru Shindo
Address: 5-11-12 Minamisawa Kurume-shi, Higashi-Kurume-shi, Tokyo

Name: Morio Kakimoto
Address: 728-28 Oaza Imafuku, Kawagoe-shi, Saitama Prefecture

Name: Tsuneo Iwasaka
Address: 6-202, Shirakobato Danchi, 340, Oaza Kamiazatsutsumishita, Ageo-shi, Saitama Prefecture

Name: Yugo Ikeda
Address: 5-2-16 Hon-cho, Hoya-shi, Tokyo

[Translator's Note: Remaining characters at lower left are a repetition of the headings on the title page and have therefore been omitted; numbers are included on title page.]



(2,000円)

特 許 願

昭和49年3月4日

特許庁長官 斎藤英雄殿

1. 発明の名称
インドゾール誘導体の製法

2. 発明者
住 所 東京都世田谷区松原2の2の2 大谷荘
氏 名 フジ ムラ ヤス オ
藤 村 保 夫 (外5名)

3. 特許出願人
住 所 東京都北区浮間5の5の1
氏 名 (331)中外製薬株式会社
(名称) ウニ ノ キイ オ
代表者 上 野 公 夫

4. 代理人
住 所 東京都港区芝西久保桜川町24番地 双葉ビル
氏 名 弁理士 (6404) 小 林 正 雄
〒105 電話 (591) 0914 番

5. 添付書類の目録

- (1) 明 細 書
- (2) 図 面
- (3) 願 書 国 本
- (4) 費 任 状



1 通
1 通
1 通
1 通

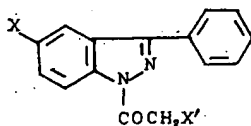
明 細 書

発明の名称

インドゾール誘導体の製法

特許請求の範囲

一般式



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基、X'はハロゲン原子を示す)で表わされる化合物を一般式



(式中R₁及びR₂は水素原子、低級アルキル基、アリール基又は置換されていてもよいアリール基を示し、R₁とR₂は連結して置換されていてもよい異項環を形成してもよい)で表わされるアミンと反応させることを特徴とする、一般式

① 日本国特許庁

公開特許公報

T8500

①特開昭 50-116470

④公開日 昭50.(1975) 9.11

②特願昭 49-24148

②出願日 昭49.(1974) 3.4

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号 7306 44

6855 44
7169 44
7138 44

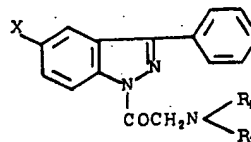
⑤日本分類

16 E36
16 E431.1
16 E451.1
16 E462

⑤ Int. Cl²

C09D231/56
C09D401/06
C09D413/06
C09D403/06
A61K 31/41
A61K 31/44
A61K 31/495
A61K 31/535

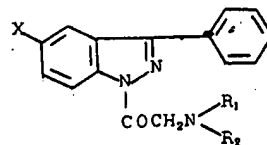
明細書へつづく



(式中X、R₁及びR₂は前記の意味を有する)で表わされるインドゾール誘導体の製法。

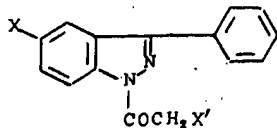
発明の詳細な説明

本発明は、一般式

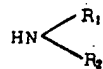


(式中Xは水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し、R₁及びR₂は水素原子、低級アルキル基、アリール基又は置換されていてもよいアリール基を示し、R₁とR₂は連結して置換されていてもよい異項環を形成してもよい)で表わされる新規なインドゾール誘導体の製法に関する。

本発明によれば、1の化合物は一般式



(式中 X は前記の意味を有し、X' はハロゲン原子を示す) で表わされる化合物に一般式



(式中 R₁ 及び R₂ は前記の意味を有する) で表わされる化合物を反応させることにより製造される。

式 I 及び式 II の化合物において R₁ 及び R₂ は同一でも異なつてもよく、また R₁ と R₂ は連結して異項環を形成してもよい。異項環残基としては、たとえばモルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基等があげられ、この異項環残基は水酸基、低級アルキル基、ハロゲンアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基等によつて置換されていてもよい。

本発明を実施するに際して式 II の化合物と式 I の化合物との反応は、適宜な有機溶媒たとえ

ばクロロホルム、ベンゼン等の中で行なわれる。反応は室温ないしそれ以上の温度に加熱して通常 30 分ないし 12 時間、好ましくは 25~60℃
の温度で
~~4 時間~~行なわれる。

式 II の化合物の使用量は、それ自身脱ハロゲン化剤としても作用させるために式 I の化合物に対して過剰モル量使用することが好ましい。また他の脱ハロゲン化剤たとえば当モル量又は過剰モル量の炭酸ナトリウムを用いてもよい。

~~目的化合物は、~~

反応混合物より目的化合物(I)を単離、精製するには、たとえばカラムクロマトグラフィー、再結晶等が用いられる。目的化合物(I)は常法によりたとえば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩又は酢酸塩等の有機酸塩とすることもできる。

本発明により得られる式 I の化合物は新規化合物であつて、中枢抑制作用、抗うつ作用、抗炎症作用、循環器系作用等に優れた作用を有し、医薬品として有用である。

実施例 1

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロ

ロリンダゾール 2 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、氷冷下にモルホリン 1.096 g を滴下し、室温で 1 時間放置する。析出した結晶をろ取し、母液を水洗し、芒硝で乾燥したのち濃縮すると、1-モルホリノアセチル-3-フェニル-5-クロロリンダゾール 1.5 g が得られる。このものはアセトンから再結晶したのち 180~182℃ の融点を示す。

元素分析値: C₁₆H₁₆N₂O₂Cl として

	C	H	N
計算値(%)	64.14	5.10	11.81

	C	H	N
実測値(%)	64.19	5.04	11.86

実施例 2

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール 3.15 g とモルホリン 1.91 g を実施例 1 と同様に処理すると、融点 160~161℃ の 1-モルホリノアセチル-3-フェニルインダゾール 3.0 g が得られる。

元素分析値: C₁₆H₁₆N₂O₂ として

	C	H	N
計算値(%)	71.01	5.96	13.08

	C	H	N
実測値(%)	70.86	5.88	13.09

実施例 3

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール 3.15 g とジエチルアミン 1.61 g を実施例 1 と同様に処理すると、1-ジエチルアミノアセチル-3-フェニルインダゾールが油状物として得られる。このものをエーテル-塩酸で処理すると、融点 204~206℃ の 1-ジエチルアミノアセチル-3-フェニルインダゾール塩酸塩 3.2 g が得られる。

元素分析値: C₁₈H₂₂N₂OCl として

	C	H	N
計算値(%)	66.37	6.45	12.22

	C	H	N
実測値(%)	66.55	6.28	12.15

実施例 4

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロロリンダゾール 3.49 g とジエチルアミン 1.61 g を実施例 1 と同様に処理すると、融点 99~101℃ の 1-ジエチルアミノアセチル-3-フェニル-5-クロロリンダゾール 1.9 g が得られる。

元素分析値: $C_{19}H_{20}N_2OCl$ として

	C	H	N
計算値(%)	66.76	5.90	12.29

	C	H	N
実測値(%)	67.03	5.92	12.44

実施例 5

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.49 g とピペリジン 1.87 g を実施例 1 と同様に処理すると、融点 162 ~ 164 °C の 1-ピペリジノアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 2.5 g が得られる。

元素分析値: $C_{20}H_{20}N_2OCl$ として

	C	H	N
計算値(%)	67.89	5.70	11.87

	C	H	N
実測値(%)	67.53	5.62	11.69

実施例 6

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-メチルインダゾール 3.29 g とピペリジン 1.87 g を実施例 1 と同様に処理すると、融点 122 ~ 124 °C の 1-ピペリジノアセチル-3-フェニル-5-メチルインダゾール 2.8 g が得られる。

元素分析値: $C_{22}H_{20}N_2O$ として

	C	H	N
計算値(%)	77.40	5.61	12.31

	C	H	N
実測値(%)	77.55	5.59	12.35

実施例 9

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール 3.15 g とジアルルアミン 2.88 g を実施例 1 と同様に処理すると、1-ジアルルアミノアセチル-3-フェニルインダゾールが油状物として得られる。このものをエーテル-塩酸で処理すると、融点 178 °C の 1-ジアルルアミノアセチル-3-フェニルインダゾール塩酸塩 1.5 g が得られる。

元素分析値: $C_{21}H_{22}N_4OCl$ として

	C	H	N
計算値(%)	68.56	6.03	11.42

	C	H	N
実測値(%)	68.27	6.02	11.36

実施例 10

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール 6.30 g とアントラニル酸メチルエステル 6.65 g を実施例 1 と同様に処理すると、融点 190 ~ 192 °C の 1-(2'-メトキシカルボ

元素分析値: $C_{21}H_{22}N_2O$ として

	C	H	N
計算値(%)	75.65	6.95	12.60

	C	H	N
実測値(%)	75.27	6.91	12.49

実施例 7

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.49 g とアニリン 2.05 g を実施例 1 と同様に処理すると、融点 144 ~ 145 °C の 1-アニリノアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.0 g が得られる。

元素分析値: $C_{21}H_{18}N_2OCl$ として

	C	H	N
計算値(%)	69.71	4.46	11.61

	C	H	N
実測値(%)	69.41	4.33	11.52

実施例 8

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-メチルインダゾール 3.29 g とアニリン 2.05 g を実施例 1 と同様に処理すると、融点 134 ~ 135 °C の 1-アニリノアセチル-3-フェニル-5-メチルインダゾール 1.8 g が得られる。

ニルアニリノ)-アセチル-3-フェニルインダゾール 1.3 g が得られる。

元素分析値: $C_{23}H_{20}N_2O_2$ として

	C	H	N
計算値(%)	71.68	4.97	10.90

	C	H	N
実測値(%)	71.70	4.84	10.71

実施例 11

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.49 g をクロロホルム 50 ml に溶解し、水 20 ml に炭酸ナトリウム 2 g を溶解した溶液を加え、氷冷下に N-フェニルピペラジン 1.95 g を滴下し、室温で 30 分間攪拌する。有機層を分取し、水洗し、芒硝で乾燥したのち残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-(N-フェニルピペラジノ)-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.3 g が得られる。このものはアセトンから再結晶したのち 176 ~ 178 °C の融点を示す。

元素分析値: $C_{25}H_{24}N_2OCl$ として

	C	H	N
計算値(%)	69.68	5.38	13.00

	C	H	N
実測値(%)	69.94	5.37	12.97

実施例 12

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール 3.15 g と N-(4-クロルベンジル)-ピペラジン 2.52 g を実施例 11 と同様に処理すると、1-[N-(4'-クロルベンジル)-ピペラジノ]-アセチル-3-フェニルインダゾールが油状物として得られる。このものをエーテル-塩酸で処理すると、融点 234℃ (分解) の 1-[N-(4'-クロルベンジル)-ピペラジノ]-アセチル-3-フェニルインダゾール塩酸塩 1.5 g が得られる。

元素分析値: $C_{20}H_{27}N_4OCl_2 \cdot 2H_2O$ として

	C	H	N
計算値(%)	56.38	5.64	10.11
実測値(%)	56.61	5.24	10.05

実施例 13

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール 3.15 g と N-プロピルピペラジン 1.54 g を実施例 11 と同様に処理すると、融点 101~103℃ の 1-(N-プロピルピペラジノ)-アセチル-3-フェニルインダゾール 1.8 g が得られる。

~224℃ の 1-[4'-(4'-クロルフエニル)-4'-ヒドロキシピペリジノ]-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 0.9 g が得られる。

元素分析値: $C_{20}H_{23}N_3O_2Cl_2$ として

	C	H	N
計算値(%)	65.01	4.82	8.75
実測値(%)	65.39	4.79	8.68

実施例 14

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 5.24 g と N-(4-ニトロベンジル)-ピペラジン 3.98 g を実施例 11 と同様に処理すると、融点 154~156℃ の 1-[N-(4'-ニトロベンジル)-ピペラジノ]-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 5.9 g が得られる。

元素分析値: $C_{20}H_{19}N_5O_3Cl$ として

	C	H	N
計算値(%)	63.74	4.94	14.29
実測値(%)	63.58	4.79	13.99

実施例 15

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロル

元素分析値: $C_{22}H_{20}N_4O$ として

	C	H	N
計算値(%)	72.90	7.23	15.46
実測値(%)	72.87	7.23	15.54

実施例 16

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.49 g と N-(3-トリフルオロメチルフエニル)-ピペラジン 2.76 g を実施例 11 と同様に処理すると、融点 174~175℃ の 1-[N-(3'-トリフルオロメチルフエニル)-ピペラジノ]-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.0 g が得られる。

元素分析値: $C_{20}H_{12}N_4OClF_3$ として

	C	H	N
計算値(%)	62.59	4.45	11.23
実測値(%)	62.50	4.36	11.20

実施例 17

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 1.37 g と 4-(4'-クロルフエニル)-4-ヒドロキシピペリジノ 1.0 g を実施例 11 と同様に処理すると、融点 222

~224℃ の 1-[4'-(4'-クロルフエニル)-4'-ヒドロキシピペリジノ]-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 0.8 g が得られる。

元素分析値: $C_{21}H_{15}N_3OCl_2$ として

	C	H	N
計算値(%)	63.65	3.82	10.60
実測値(%)	63.64	3.69	10.57

実施例 18

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.49 g と 3-メトキシアニリン 2.71 g を実施例 17 と同様に処理すると、融点 151~152℃ の 1-(3'-メトキシアニリノ)-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 2.8 g が得られる。

元素分析値: $C_{22}H_{18}N_3O_2Cl$ として

	C	H	N
計算値(%)	67.43	4.63	10.72
実測値(%)	67.12	4.45	10.52

出願人 中外製薬株式会社

代理人 弁理士 小林 正雄

6.前記以外の発明者

アゲオ シオオアザロシキ ヤ
住所 埼玉県上尾市大字小畠谷 845の1

ムシアゲ オダイ ダンチ
西上尾オ 1 団地 1-20-406
ナガ ノ ヒロ ユキ
氏名 永 野 洋 幸

ヒガシタ クルメ シミナミサワ
住所 東京都東久留米市南沢 5の11の12

シン ドウ ミノル
氏名 新 藤 実

カワゴエ シオオアザイマフク
住所 埼玉県川越市大字今福 728の28

カキ モト モリ オ
氏名 柿 本 守 夫

アゲオ シオオアザカミ アザツツミシタ
住所 埼玉県上尾市大字上字堤下 340

ダンチ
シラコバト 団地 6-202
イワ サキ ツネ オ
氏名 岩 崎 庸 男

ホウヤ シホンチヤウ
住所 東京都保谷市本町 5の2の16

イケ ダ ニウゴ
氏名 池 田 男 五

庁内整理番号

⑤2日本分類

⑤1 Int. Cl²

(C07D401/06
C07D231/56
C07D295/14)
(C07D413/06
C07D231/56
C07D295/14)
(C07D403/06
C07D231/56
C07D295/14)